

La benzbromarone dans le traitement de l'hyperuricémie

THÈSE

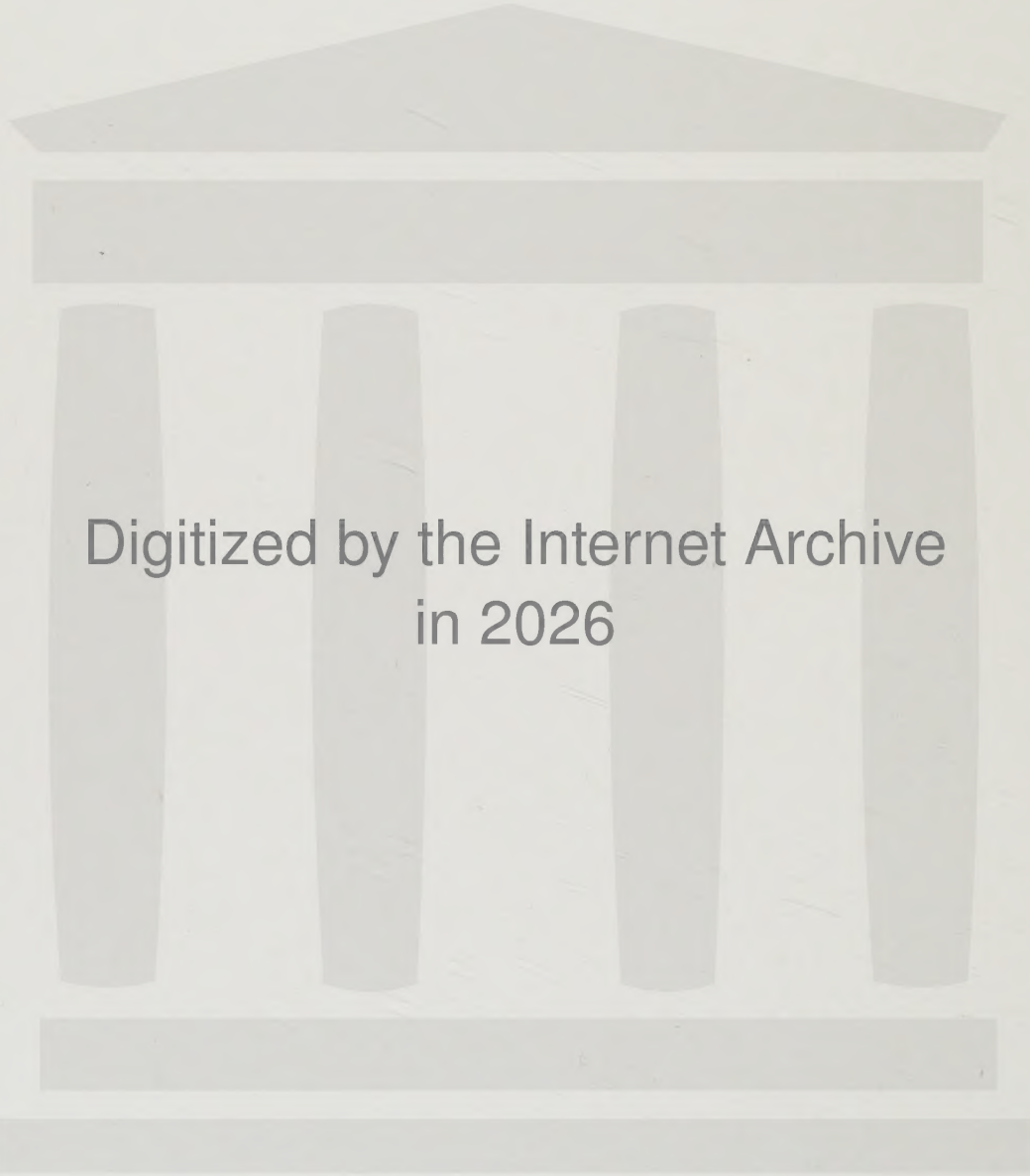
présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine par

Fernand CHARBONNET

de

Nendaz (Valais)

Thèse N° 3383



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0027

La benzbromarone dans le traitement de l'hyperuricémie

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine par

Fernand CHARBONNET

de

Nendaz (Valais)

Thèse N° 3383

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Fabre, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le doyen:
William Geisendorf

Genève, le 14 janvier 1974

Thèse N° 3383



A ma femme

Il a bien voulu nous guider et conseiller tout au long de ce travail.
Nous tenons à exprimer notre très vive reconnaissance au professeur Jean Fabre.

La benzbromarone dans le traitement de l'hyperuricémie

F. Charbonnet

Résumé

L'action de la benzbromarone sur l'uricosurie et la clearance urinaire de l'acide urique est étudiée chez 12 sujets normaux et 54 hyperuricémiques. La baisse de l'uricémie atteint en moyenne 45 % en 24 heures et 55 % après une semaine pour tous les groupes, à l'exception de 6 malades en insuffisance rénale, chez lesquels elle mesure 35 %. L'hyperuricémie retourne constamment à la norme dès 24 heures après la première prise de 100 mg du médicament. La clearance urinaire de l'acide urique augmente en moyenne de 308 % le premier jour et 188 % après une semaine de traitement. Toutefois, l'absence de rapport obligé entre la baisse de l'uricémie et l'élévation de l'uricosurie font penser qu'il existe une action hypo-uricémiante extra-rénale de la benzbromarone à côté de l'effet uricosurique. Le médicament est bien toléré. Actif pendant 24 heures, il peut être donné en une seule prise par jour.

Summary

The action of benzbromaron on uricosuria and urinary clearance of uric acid is studied in 12 normal and 54 hyperuricemic subjects. Decrease of uricemia reaches about 45 % after 24 hours and 55 % after one week in all groups with the exception of 6 patients with renal insufficiency, where it is about 35 %. Hyperuricemia is constantly normalized 24 hours after having taken 100 mg of the drug. Urinary clearance of uric acid increases on the average by 308 % the first day, and by 188 % after one week of treatment. However, the absence of correlation between the lowering of blood uric acid level and the increase of uricosuria suggests an extrarenal action of benzbromaron for lowering uricemia besides the uricosuric effect. The drug is well tolerated. As its action lasts for 24 hours, it can be given in one single daily dose.

La fréquence de l'hyperuricémie dans notre population est de l'ordre de 3 à 9 % (3, 7, 12, 19, 20, 28). Qu'elle soit idiopathique, comme c'est le plus souvent le cas, ou secondaire, elle expose à la goutte qui, abandonnée à elle-même, finit souvent par engendrer une impotence articulaire chronique et une insuffisance rénale.

Nous sommes actuellement bien armés pour lutter contre ce trouble métabolique et éviter ses complications. Les moyens thérapeutiques dont nous disposons sont efficaces et généralement bien tolérés. Ces qualités expliquent leur extension rapide en clinique et l'amélioration spectaculaire du pronostic fonctionnel de la goutte.

Les médicaments antigoutteux peuvent être répartis en deux groupes: les dépresseurs de l'urico-synthèse, dont le plus connu est l'hydroxy-pyrazolo-pyrimidine, ou allopurinol, et les uricosuriques.

Sans aborder les inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique qui ont fait récemment l'objet d'une excellente revue d'Elion (8), nous nous limiterons dans ce travail à rappeler les différents uricosuriques pour établir quel est, parmi eux, l'intérêt du dernier-né des dérivés halogénés du benzofuranne, la benzbromarone.

En l'absence d'antécédents de lithiase rénale, d'hyperuricurie et d'insuffisance rénale, les uricosuriques rendent de précieux services dans le traitement de la goutte. Devant une affection qui dure longtemps, il est utile de disposer de plusieurs produits qu'on pourra substituer les uns aux autres pour éviter à nos malades des réactions secondaires indésirables.

Les uricosuriques à notre disposition sont: le probénécide, la sulfinpyrazone et la zoxazolamine, employés de longue date, la benziadarone, d'utilisation plus récente, et enfin la benzbromarone (fig. 1).

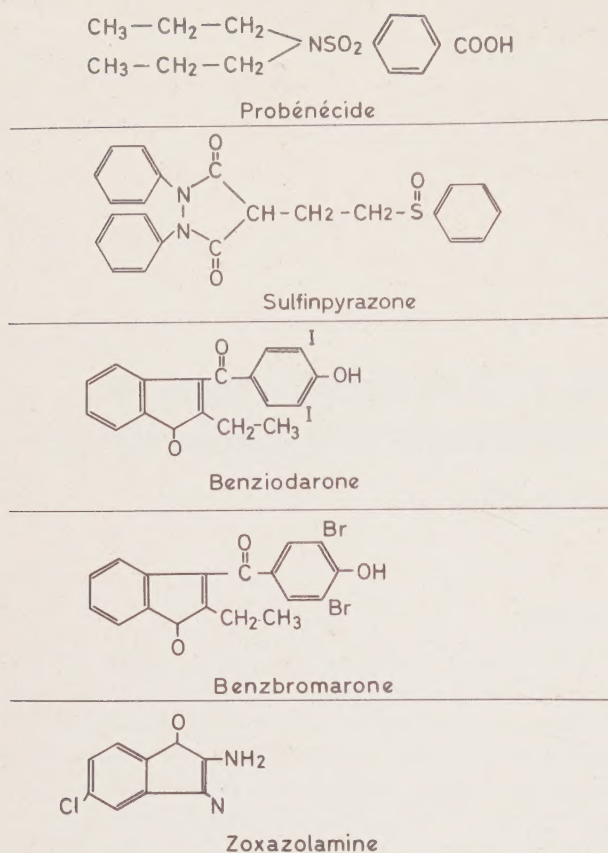


Fig. 1. Principaux médicaments uricosuriques.

Le probénécide (Bénévide®) est prescrit contre la goutte depuis 20 ans. Ce sont *Bishop et Talbott* (1951), *Sirota et coll.* (1952) qui, les premiers, ont montré que ce dérivé de l'acide benzoïque diminuait la réabsorption tubulaire de l'acide urique (2, 29). A la dose quotidienne de 1 à 2 g répartis en deux à quatre prises, il abaisse l'uricémie de façon satisfaisante. Il provoque parfois des troubles digestifs et des accidents allergiques (6, 11). Son action est entravée par les salicylates (16, 23, 24).

La sulfipyrazone (Anturan®) possède une action uricosurique, mise en évidence par *Burns et coll.* (1957), *Yü et coll.* (1958). A la dose quotidienne maximale de 600 à 800 mg/jour en trois prises, elle maintient généralement l'uricémie à un taux suffisamment bas. Les effets secondaires à long terme (accidents digestifs surtout) contre-indiquent parfois son emploi prolongé. Tout comme celle du probénécide, son action est inhibée par les salicylates (24, 33).

La zoxazolamine (Zoxine®) provoque parfois des ictères dont certains ont été mortels et pour cette raison ne doit plus être utilisée.

La benziodarone (Amplivix®): ce sont les cardiologues *Nivet et coll.*, puis *Delbarre et coll.* en 1965 qui, les premiers, ont attiré l'attention sur l'effet hypo-uricémiant de la benziodarone, dérivé du benzofuranne (4, 22). Aux doses de 100 à 300 mg/jour, la benziodarone réussit

presque toujours à abaisser l'uricémie à moins de 60 mg/l. Sa tolérance est généralement excellente. Elle peut cependant causer, dans certains cas, des troubles digestifs sans gravité (anorexie, gastralgies, diarrhées). La benziodarone a l'inconvénient d'altérer le dosage de l'iode protéique et de gêner les éventuelles explorations thyroïdiennes. Exceptionnellement, du fait de sa haute teneur en iode, elle a pu entraîner des troubles de la fonction thyroïdienne, d'ordinaire à type d'hypothyroïdie, qui disparaissent après l'arrêt du traitement (1, 13). Enfin, son emploi est exclu en cas d'allergie à l'iode.

Ces particularités ont incité à rechercher d'autres dérivés de la même famille, doués de propriétés analogues, mais dépourvus d'iode. C'est ainsi que le Centre de recherches Labaz synthétisa la benzbromarone (Désuric®) ou éthyl 2-(dibromo-3,5 hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofuranne. Dépourvu d'iode, il se distingue de la benziodarone par la substitution de deux atomes de brome aux deux atomes d'iode. Il n'intervient pas sur l'homéostasie thyroïdienne, ne modifie pas la fixation d'iode ¹³¹, ni les taux d'iode protéique.

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier l'action de la benzbromarone sur l'uricémie, l'uricosurie et la clearance de l'acide urique, afin de préciser le mode d'action de ce médicament hypo-uricémiant, dernier-né des dérivés halogénés du benzofuranne.

Sujets étudiés et méthode

Sujets étudiés

L'action de la benzbromarone sur l'uricémie et la clearance de l'acide urique a été étudiée chez 66 personnes, réparties en trois groupes:

- 36 cas d'hyperuricémie idiopathique concernant 2 femmes et 34 hommes, âgés de 36 à 79 ans (moyenne 57 ans). Il s'agit de 32 cas de goutte évidente et de 4 cas sans manifestation articulaire dans l'anamnèse.
- 18 cas d'hyperuricémie secondaire, dont onze consécutives à la prise de diurétiques, six à une insuffisance rénale et un à un myélome non traité au moment de l'étude et qui présentait une discrète insuffisance rénale. Ce groupe comprend 9 femmes et 9 hommes âgés de 45 à 86 ans (moyenne 66 ans).
- 12 témoins en bonne santé ou traités pour des troubles fonctionnels sans gravité se sont soumis volontairement aux tests que nous leur avons proposés. Ils sont tous de sexe masculin, âgés de 25 à 68 ans.

Ces 66 sujets ont été suivis ambulairement à la Polyclinique de Genève. Tout au long de l'étude, ils ont évité tout effort physique important et n'ont rien changé à leur régime alimentaire habituel, vaquant à leurs occupations ordinaires.

Les malades soumis antérieurement à un traitement antigoutteux l'ont interrompu 15 jours avant la prise de benzbromarone pour ceux qui recevaient de l'allopurinol et au moins 7 jours avant pour ceux qui prenaient un

uricosurique. Passé ce délai, on peut raisonnablement penser que l'ancienne thérapeutique n'avait plus aucune action. Les malades qui recevaient d'autres traitements ne les ont pas modifiés durant cette étude; en particulier, l'administration de diurétiques chez 11 malades et de tonicardiaques a été poursuivie au rythme habituel.

Conduite du traitement

La benzbromarone a été prescrite dans tous les cas à raison d'un comprimé de Désuric dosé à 100 mg, pris une fois par jour au début du petit déjeuner. Nous y avons associé 1 mg de colchicine par jour et insisté auprès des malades pour qu'ils boivent quotidiennement au moins 2 litres de boissons alcalinisées, réparties sur les 24 heures.

Etude du comportement de l'acide urique

L'uricémie et, dans la plupart des cas, les clearances urinaires de l'acide urique et de la créatinine ont été mesurées avant la prise de benzbromarone, puis à une ou plusieurs reprises sous l'effet de celle-ci au premier jour du traitement dans 21 cas, après une semaine de traitement dans 45 cas et après un mois et plus dans 6 cas.

Parmi les sujets normo-uricémiques, huit ont fait l'objet d'une étude plus complète des modifications survenues pendant les 24 premières heures du traitement, avec détermination des clearances de l'acide urique et de la créatinine pour des périodes de 0 à 6 heures, 6 à 12 heures et 12 à 24 heures après la prise de 100 mg de benzbromarone et, la veille, pendant les mêmes périodes, mais sans traitement. D'autres aspects des modifications des fonctions tubulaires observés chez eux seront rapportés ailleurs (Politta, Berthoud et Fabre, 26). L'uricémie et l'uricurie ont été dosées par la méthode de Jaffé adaptée à l'autoanalyseur (31). Nous retenons comme limite supérieure normale de l'uricémie 70 mg pour les hommes et 60 mg pour les femmes. Les clearances sont déterminées pour des périodes de 24 heures.

Résultats

Premier jour de traitement. L'augmentation de la clearance urinaire d'acide urique se fait sentir dès les premières heures du traitement. Les huit témoins étudiés à cet égard éliminent en moyenne 392 mg d'acide urique pendant les six heures qui suivent la première prise de 100 mg de benzbromarone au lieu de 151 mg la veille au même moment de la journée, ce qui représente une augmentation de 160 %. Cette augmentation se maintient tout au long du nycthémère à 168 % de 6 à 12 heures après la prise et 171 % de 12 à 24 heures, soit 167 % pour l'ensemble des 24 heures. L'uricurie pour 24 heures, mesurée chez huit témoins, passe en

moyenne de 537 mg sans traitement à 1435 mg sous benzbromarone. Il en résulte une baisse de l'uricémie de 52 %, les taux d'acide urique passant de $56,1 \pm 5,5$ mg/l avant le traitement à $26,9 \pm 7,4$ mg/l 24 heures après une seule prise de 100 mg de benzbromarone.

Cela représente une augmentation massive de la clearance de l'acide urique, de 178 % pour les urines collectées de 0 à 6 heures après la prise, de 243 % pour celles de 6 à 12 heures et de 349 % de 12 à 24 heures. En valeur absolue, la clearance de l'acide urique est pour ces 3 périodes successives de 7,5, 7,9 et 5,7 ml avant le traitement et 20,9, 27,1 et 24,7 ml sous benzbromarone. Pendant ce temps, le taux sanguin de la créatinine (10,8 mg/l avant, 10,5 mg/l sous traitement) et la clearance de la créatinine (124 ml/min avant, 117 ml/min pendant) ne varient pratiquement pas.

Chez 13 hyperuricémiques étudiés à cet égard, les taux sanguins d'acide urique passent de 89 ± 12 mg avant à 49 ± 12 mg 24 heures après une prise unique de 100 mg de benzbromarone, soit une baisse de 45 % (fig. 2). Avant le traitement, l'uricémie était par défini-

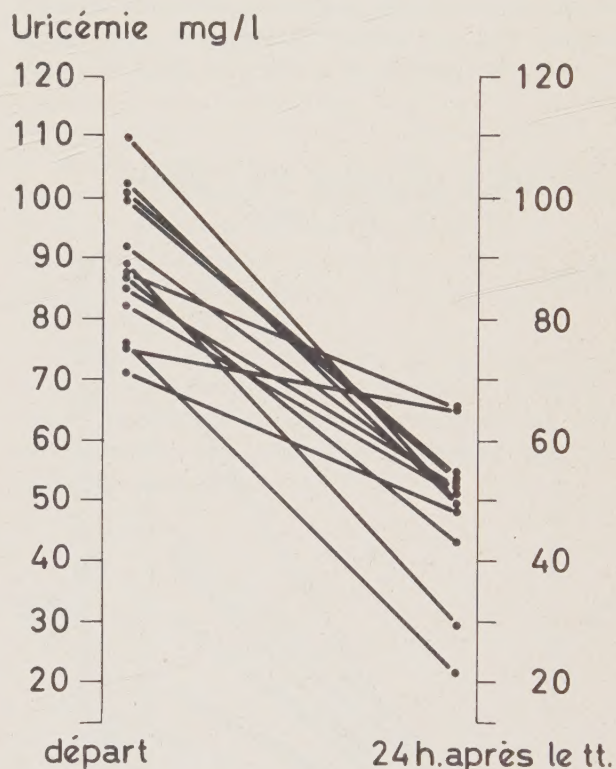


Fig. 2. Valeurs de l'uricémie avant et 24 heures après la prise de 100 mg de benzbromarone chez 13 hyperuricémiques.

tion pathologique dans tous les cas. Vingt-quatre heures après une seule prise de benzbromarone, elle était normale dans tous les cas, entre 66 et 21 mg/l, la baisse étant en moyenne de 40 mg/l.

Les clearances de l'acide urique de ces 13 malades mesuraient en moyenne $3,2 \pm 1,5$ ml/min (extrêmes:

1,3 à 6,1 ml/min). Il s'agissait donc dans l'ensemble d'hypo-éliminateurs, représentant de bons candidats à un traitement uricosurique. Sous benzbromarone, ces clearances passent à $13,2 \pm 7,1$ ml/min (extrêmes: 3,1 à 27 ml/min), ce qui représente une augmentation moyenne de 10 ml/min (308 %) (fig. 3). Cette augmentation est de 25,7 ml chez un sujet dont la clearance de l'acide urique passe spectaculairement de 1,2 à 27 ml/min. Pendant ce temps, les taux sériques et la clearance urinaire de la créatinine ne varient pratiquement pas.

Modifications observées après une semaine de traitement. En une semaine de traitement, 23 sujets atteints d'hyperuricémie idiopathique ont vu leur taux sérique moyen d'acide urique passer de $88,2 \pm 12,5$ mg/l à $39,5 \pm 10,5$ mg/l, ce qui représente une baisse de 55 % (fig. 4). Ils ont rejoint la norme dans tous les cas, passant de 72 — 123 mg/l avant la prise de la benzbromarone à 58 — 22 mg/l sous son action. Simultanément, la clearance urinaire de l'acide urique augmente en moyenne de 263 % ($3,8 \pm 1,8$ ml/min avant, $13,8 \pm 7,3$ au huitième jour) (fig. 5).

Mis à part les cas d'insuffisance rénale, les malades atteints d'hyperuricémie secondaire répondent de façon analogue avec une baisse d'uricémie de 57 % (27 à 74 %) et une ascension de la clearance de l'acide urique

Clearance urinaire de l'acide urique ml/min.

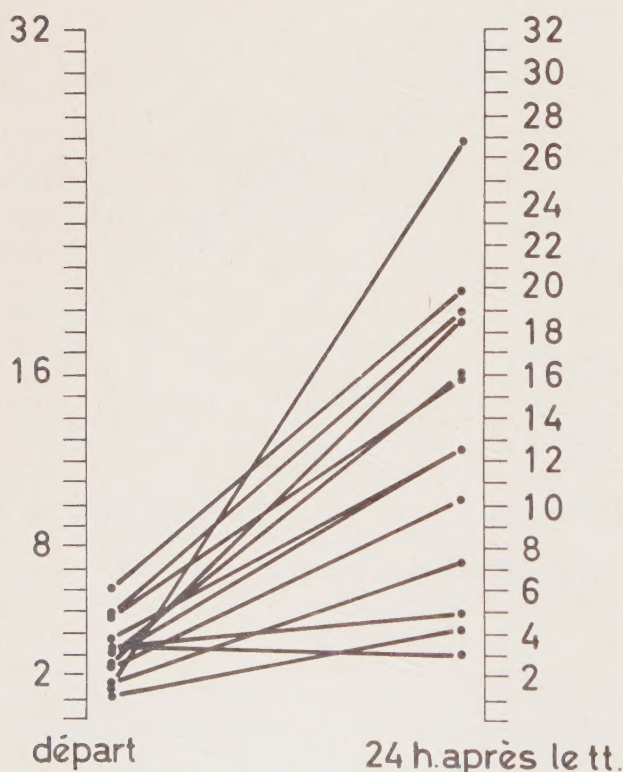


Fig. 3. Clearance de l'acide urique sans traitement et pendant les 24 heures consécutives à la prise de 100 mg de benzbromarone chez 13 hyperuricémiques.

Uricémie mg/l

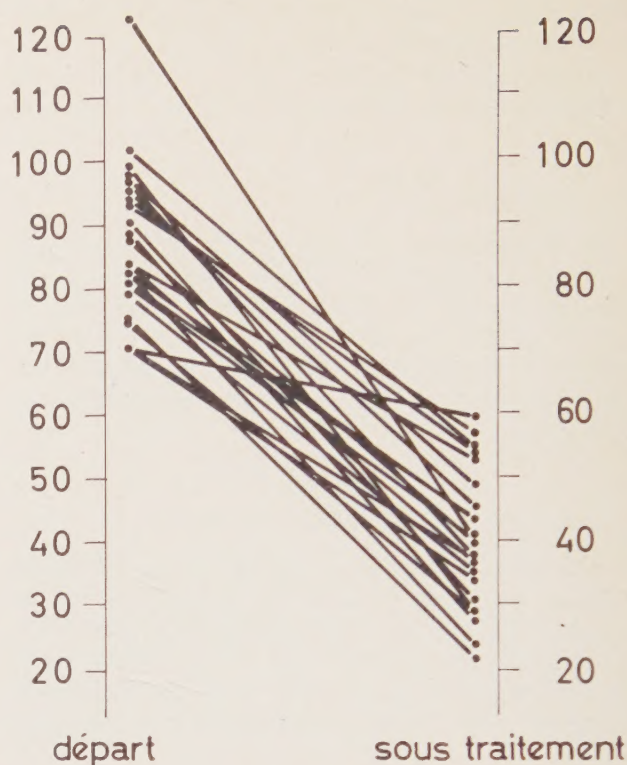


Fig. 4. Valeurs de l'uricémie avant traitement et au huitième jour d'une cure de 100 mg de benzbromarone par jour chez 23 hyperuricémiques.

de 232 %. Dans ce groupe, comme dans celui des hyperuricémies idiopathiques, le comportement de la créatinine demeure inchangé.

Quatre autres témoins normo-uricémiques contrôlés après une semaine de traitement présentèrent des modifications analogues à celles des hyperuricémiques avec une baisse de l'uricémie de 55 %.

Résultats à long terme. Chez les six malades systématiquement contrôlés pendant le premier mois du traitement, les taux d'acide urique atteignent leur minimum au huitième jour. Après un mois, l'uricémie a tendance à remonter un peu, mais se maintient dans tous les cas à des valeurs normales comprises entre 51 et 32 mg/l (fig. 6); à ce moment, les clearances de d'acide urique mesurent $9,8 \pm 3,8$ ml/min. Douze malades ont été suivis 2 à 12 mois; tous conservent une uricémie normale.

Insuffisance rénale. Nous avons traité 6 hyperuricémiques avec insuffisance rénale modérée, mais sans lithiase urinaire. Leur créatininémie se situe entre 19 et 64 mg/l, leur clearance de la créatinine entre 19 et 56 ml/min (moyenne 31 ± 15). Chez eux, l'uricémie s'abaisse de 35 % seulement, mais atteint dans tous les cas des valeurs normales (table 1). On est frappé de constater que chez eux l'uricurie observée au huitième jour de benzbromarone est pratiquement identique à celle qui existait avant le traitement (en moyenne

Tableau 1. Baisse de l'uricémie chez 6 patients en insuffisance rénale.

N° observation	Clearance de la créatinine	Avant traitement	Après traitement	Baisse %
61	33	98	53	46
62	15	62	46	26
63	34	98	64	34
64	37	70	61	13
65	38	88	64	27
66	41	71	28	60
Moyenne		81,2 ± 15,5 mg/l	52,6 ± 14	35

Clearance urinaire de l'acide urique ml / min

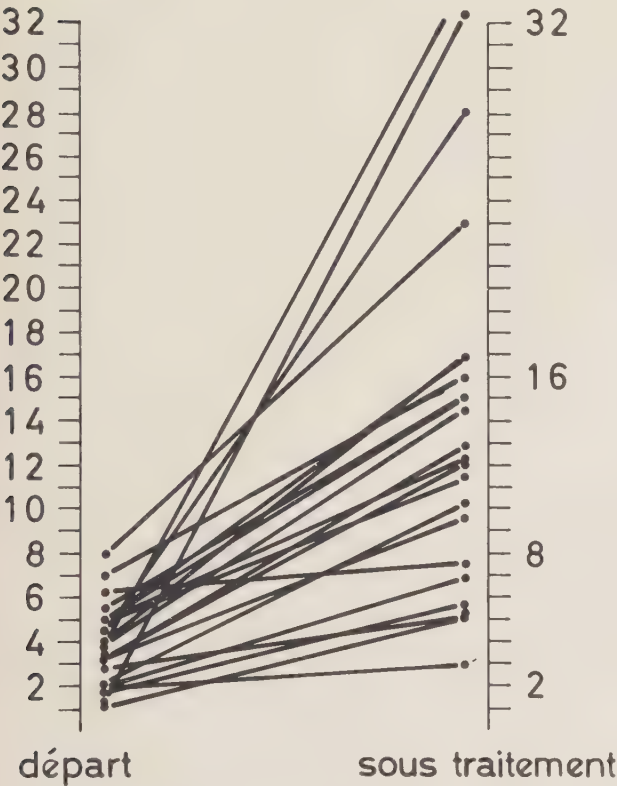


Fig. 5. Clearance urinaire de l'acide unique sans traitement et au huitième jour d'une cure de 100 mg de benzbromarone par jour chez 23 hyperuricémiques.

311 mg/24 h avant et 318 mg pendant). La clearance de la créatinine de ces malades ne s'est pas modifiée.

Résultats globaux. Pour l'ensemble des 66 sujets étudiés ici, la baisse de l'uricémie par rapport aux valeurs de départ a été de 45 % à 24 heures et 50,5 % au huitième jour, l'augmentation de la clearance de l'acide urique de 308 % et 188 % respectivement. Si l'on excepte les insuffisants rénaux, la baisse de l'uricémie

est de 55 % au huitième jour et l'augmentation de la clearance de 223 %.

Toutefois, l'examen des résultats individuels montre qu'il n'existe pas de rapport constant entre la baisse de l'uricémie et l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique.

Parmi les 13 hyperuricémiques pour lesquels ces valeurs ont été mesurées le premier jour du traitement, il en est trois qui n'ont présenté, par rapport au jour de contrôle, aucune augmentation, mais au contraire une discrète réduction de l'uricurie mesurée pendant les 24 heures consécutives à la prise du médicament. Et pourtant, leur uricémie a fléchi pendant ces 24 heures de 54, 46 et 13 mg/l respectivement (fig. 7). Le maintien d'une clearance de la créatinine inchangée atteste que ce phénomène ne saurait être attribué à un défaut dans la collecte des urines.

Cette constatation, rapprochée de celles que nous avons pu faire chez les insuffisants rénaux, montre que l'action hypo-uricémiante de la benzbromarone ne relève pas uniquement d'un effet uricosurique mais aussi d'un mécanisme extra-rénal.

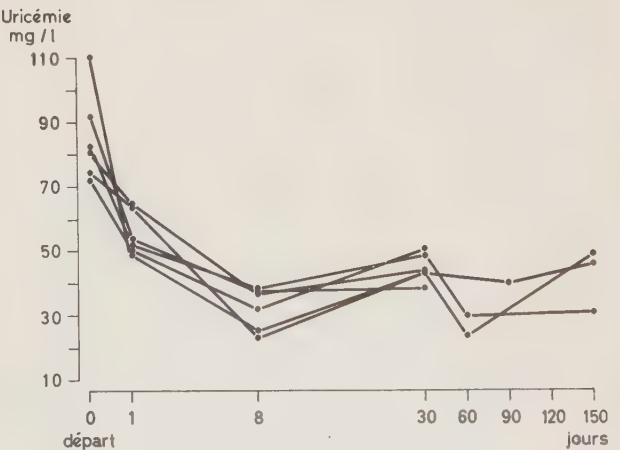


Fig. 6. Evolution de l'uricémie chez six hyperuricémiques traités par la benzbromarone à raison de 100 mg toutes les 24 heures.

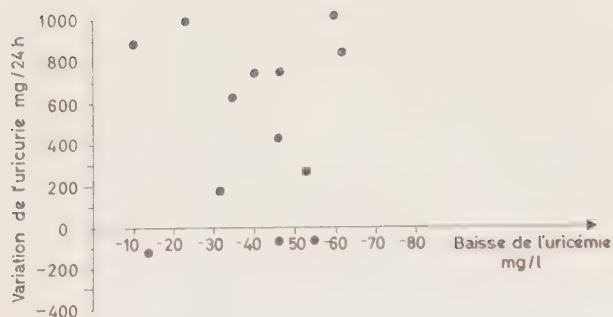


Fig. 7. Rapport entre la baisse de l'uricémie (mesure avant traitement, puis 24 heures après la prise de 100 mg de benzbromarone) et les variations concomitantes de l'excrétion urinaire d'acide urique en 24 heures (mesurée avant traitement, puis pendant les 24 heures consécutives à la prise de 100 mg de benzbromarone).

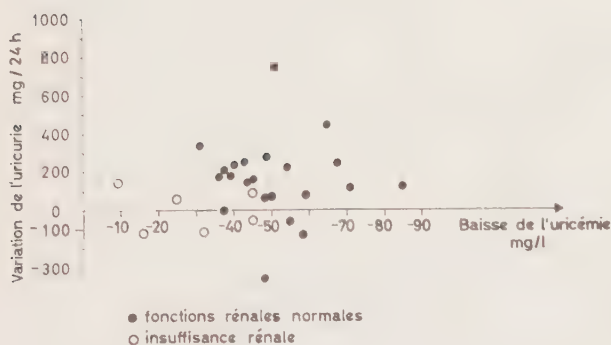


Fig. 8. Rapport entre la baisse de l'uricémie (mesure avant traitement, puis au huitième jour d'une cure de benzbromarone à raison de 100 mg par jour) et les variations de l'excrétion d'acide urique en 24 heures (mesurée avant traitement, puis au huitième jour du traitement).

Dans le même ordre d'idée, on notera que dans plus d'un quart des cas l'excrétion urinaire d'acide urique au huitième jour de traitement est identique et même parfois inférieure à celle de la journée de contrôle avant benzbromarone (fig. 8). Cela est particulièrement évident chez les six insuffisants rénaux.

Tolérance. La benzbromarone a été parfaitement supportée, à la seule exception d'un cas où la survenue de gastralgies modérées 15 jours après le début de la thérapeutique nous a contraints à interrompre le traitement. Un malade a présenté de la diarrhée relevant probablement moins de la benzbromarone que de la colchicine associée. Aucun n'a développé de réactions allergiques.

Nous n'avons noté aucune crise de goutte, ni colique néphrétique en cours de traitement tel que nous l'avons conduit, c'est-à-dire en prenant la précaution de compléter la prise quotidienne de 100 mg de benzbromarone par celle de 1 mg de colchicine et de 2 litres de boissons alcalines. La clearance de la créatinine n'a présenté aucune modification.

Discussion

La benzbromarone est un médicament extrêmement puissant: en 24 heures, les taux sériques de tous les hyperuricémiques étudiés ici avaient regagné la norme pour y demeurer ensuite. Pour l'ensemble des cas, la baisse de l'uricémie atteint 45 % après 24 heures et 55 % au huitième jour, cela avec une posologie modérée de 100 mg par jour en une seule prise. Nous n'avons pas observé, contrairement à Zöllner et coll. (35), Sternon et coll. (30), de différence dans la réponse des goutteux et celle des normo-uricémiques, la baisse de l'uricémie étant respectivement de 52 et 55 % au huitième jour du traitement.

Nos résultats sont superposables à ceux de Delbarre et coll. (5) qui observent chez des hyperuricémiques traités par une dose unique de 100 mg de benzbromarone une baisse de l'uricémie de l'ordre de 50 %. Avec 100 mg également, Zöllner et coll. (34, 35, 36, 37) observent une baisse de l'ordre de 40 %. Pour Masbernard et François (17), Gross et coll. (10), la baisse de l'uricémie avoisine 60 %. Le fléchissement de 45 % vingt-quatre heures après la première prise est nettement plus élevé que les valeurs de 34 et 28 % notées par Zöllner (35) et par Mertz (18). Nous n'avons pas fait de comparaison avec la benziadarone, proche parent de la benzbromarone, mais, pour Delbarre et coll. (4, 5), l'efficacité de deux médicaments à posologie égale est à peu près superposable.

Par rapport au probénécide, qui doit être donné deux à trois fois par jour car son action fléchit quelque huit heures après son absorption, la benzbromarone présente l'avantage d'agir plus de 24 heures, d'où la possibilité d'une prise quotidienne unique. Pour un médicament destiné à être administré des années durant, cela représente un incontestable avantage. Bien rares sont en effet les malades chroniques capables de se soumettre pendant longtemps à la discipline que représente la prise répétée d'un médicament dont ils ne retirent aucun avantage subjectif immédiat.

L'excellente tolérance de la benzbromarone la fera certainement préférer à la zoxazolamine, qui provoque trop souvent des inconvénients hépatiques parfois sévères, et à la sulfinpyrazone, dont les effets secondaires digestifs sont assez fréquents. Sur la benziadarone, la benzbromarone offre l'avantage de ne pas contenir d'iode, affranchissant ainsi les malades des risques d'une allergie à l'iode ou de dysfonction thyroïdienne (hypothyroïdie), parfois observée après la prise prolongée de cet élément (1, 13). On évitera d'autre part l'inconvénient d'une perturbation des tests thyroïdiens qu'on pourrait devoir leur faire subir.

En revanche, il faut s'interroger sur les inconvénients éventuels d'une absorption prolongée de brome. L'étude attentive de plus de 500 malades traités par la benzbromarone, pour certains pendant plus d'un an, permet d'affirmer qu'ils sont nuls. Chez aucun d'entre eux il n'a été possible de déceler le moindre signe de bromisme. Delbarre et coll. (4), qui ont traité 35 goutteux

pendant près de 1500 jours, n'ont jamais observé d'incident d'ordre toxique.

Cent milligrammes de benzbromarone ne contiennent que 37,7 mg de brome sous forme organique. Cette quantité est largement inférieure à celle qu'apporte la plupart des médicaments bromés qui sont parfaitement bien tolérés, comme le Calcibronat® par exemple qui contient 187 mg de brome par comprimé. Le Ténébral®, en vente libre dans toutes les pharmacies, en contient 175 mg par comprimé. Si l'on ajoute que, dans la benzbromarone, le brome se trouve sous forme organique, on peut affirmer que les risques d'intoxication sont pratiquement nuls.

L'effet uricosurique de la benzbromarone est manifeste dans la grande majorité des cas étudiés ici. Il ne s'accompagne d'aucun changement du filtrat glomérulaire: il résulte donc une modification du comportement tubulaire. Politta, Berthoud et Fabre (26) ont démontré que la benzbromarone ne diminue pas l'excrétion urinaire de la pénicilline et de la phénol-sulfone-phtaléine: cela fait penser qu'elle ne modifie pas la sécrétion des acides organiques, en particulier celle de l'acide urique. Son action sur les tubes rénaux est donc différente, plus sélective que celle du probénécide. Elle semble agir essentiellement en diminuant la réabsorption tubulaire d'acide urique.

Nos observations conduisent à envisager d'autre part une action extra-rénale de la benzbromarone. En effet, certains malades ont présenté une baisse massive de leur uricémie avec une modification nulle ou minime de l'excrétion urinaire de l'acide urique. Ces constatations rejoignent celles qu'ont pu faire Sternon et coll. (30) pour la benzbromarone, ainsi que Nivet et coll. (22) dès leur première publication, puis Richet et coll. (25, 27) pour la benziadaron.

Les données dont nous disposons ne permettent pas de préciser la nature exacte de l'action hypo-uricémiante extra-rénale de la benzbromarone. Une inhibition de l'action de la xanthine-oxydase est probablement exclue, car, comme l'a montré Delbarre (5), la benzbromarone n'entraîne pas d'augmentation des oxypurines urinaires. Greiling (9) a montré qu'il existait parfois une diminution de l'élimination des oxypurines urinaires. S'il existe un effet dépresseur de l'uricosynthèse, celui-ci ne peut donc s'exercer qu'à un niveau antérieur à celui de l'élaboration de la xanthine. On ne saurait écarter une intervention de la benzbromarone sur l'excrétion bilio-digestive de l'acide urique qui correspond normalement à un quart de la production totale.

En 1972, Müller et Bresnik (21) ont montré chez deux sujets témoins et cinq gouteux que la benziadaron augmentait l'activité de l'adénine-phosphoribosyl-transférase et de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase. Ces deux enzymes sont connues pour augmenter la formation de nucléotides puriques, d'acide adénylique et d'acide guanylique, à partir de la guanine et de l'adénine. Depuis les travaux de Wyngaarden en 1959 (32) et Hill en 1969 (14), on sait que ces deux

substances exercent une inhibition rétro-active sur l'amido-transférase qui catalyse la première étape de la synthèse des purines de novo. Peut-être faut-il trouver ici l'explication de l'activité extra-rénale des dérivés du benzofuranne. Cette découverte pourrait également expliquer la diminution de l'élimination urinaire des oxypurines constatée par Greiling (9).

Pratiquement, la benzbromarone est destinée à prendre place parmi les hypo-uricémiants majeurs. Etant donné ses propriétés uricosuriques prédominantes, les meilleures indications concernent les hyperuricémiques primaires ou secondaires, sans lithiase, ni insuffisance rénale, particulièrement les hypo-éliminateurs, dont la clearance urinaire de l'acide urique est faible, inférieure à 5 ml/min. Comme pour les autres uricosuriques, on aura intérêt à lui associer chaque jour 1 mg de colchicine pendant les premiers mois du traitement pour éviter la survenue de crises de goutte et à prescrire un apport hydrique important, en partie sous forme d'eau alcaline.

Bibliographie

1. Bekaert J., Aubert J.: Benziadaron und Stoffwechsel. Therapeutische Umschau 23, 326, 1966.
2. Bishop C., Rand R., Talbott J. H.: The effect of Benemid p [di-n-propyl-sulfamyl] — benzoic acid) on uric acid metabolism in one normal and one gouty subject. J. Clin. Invest. 30, 889, 1951.
3. Bremmer J. M., Lawrence J. S.: Population studies of serum uric acid. Proc. Royal Soc. Med. 59, 319, 1966.
4. Delbarre F., Auscher C., Amor E.: Action uricosurique de certains dérivés du benzofuranne. Presse méd. 73, 2725, 1965.
5. Delbarre F., Auscher C., Olivier J. L., Rose A.: Traitement des hyperuricémies et de la goutte par des dérivés du benzofuranne. Sem. Hôp. Paris 43, 1127, 1967.
6. De Sèze S., Ryckewaert A., d'Anglejan G.: Le traitement de la goutte par probénécide (une étude portant sur 156 cas dont 68 traités de 1 à 9 ans). Rev. Rhum. 30, 93, 1963.
7. Dunn J. P., Brooks G. W., Mausner J., Rodnan G. P., Cobb S.: Social class gradient of serum uric and levels in man. J. A. M. A. 185, 431, 1963.
8. Elion G. B.: Traitement médicamenteux de l'hyperuricémie. Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker 51, Flammarion édit. Paris, 1973.
9. Greiling H.: Zur klinischen Biochemie der Gicht. Dtsch. Med. J. 20, 336, 1969.
10. Gross A., Girard V.: Ueber die Wirkung von Benzbromaronum auf Urikämie und Urikosurie. Med. Welt. 23, 133, 1972.
11. Gutman A. B., Yü T. F.: Protracted uricosuric therapy in tophaceous gout. Lancet 2, 1258, 1957.
12. Hall A. P., Barry P. E., Dawber T. R., McNamara P. M.: Epidemiology of gout and hyperuricemia. Am. J. Med. 42, 27, 1967.
13. Harrison M. T., Cameron A. J. V.: Iodine induced hypothyroidism due to benziadaron. Brit. Med. J. 1, 840, 1965.
14. Hill D. L., Bennett L. L.: Purification and properties of 5 — phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase

- from adenocarcinoma 755 cells. *Biochemistry* 8, 122, 1969.
15. Kageyama N.: A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase — catalase system. *Clin. Chim. Acta* 31, 421, 1971.
 16. Kelley W. N., Wyngaarden J. B.: Drug treatment of gout. *Seminars in drug treatment* 39, 119, 1971.
 17. Masbernard A., Francoz P.: Zur urikosurischen Wirkung des Benzbromaron. *Therapiewoche* 19, 1553, 1969.
 18. Mertz D. P.: Veränderungen der Serumkonzentration von Harnsäure unter der Wirkung von Benzbromaronum. *Münch. med. Wsch.* 111, 491, 1969.
 19. Mickelsen W. M., Dodge H. J., Epstein F. H., Walkenburg H., Duff I. F.: Serum urate levels in normal population sample. *J. Lab. Clin. Med.* 60, 999, 1962.
 20. Mikkelsen W. M., Dodge H. J., Walkenburg H.: The distribution of serum uric acid values in a population unselected as a gout or hyperuricemia. *Am. J. Med.* 39, 242, 1965.
 21. Müller M. M., Bresnik W.: Der Einfluss von Benziadon auf den Purinstoffwechsel bei Gichtpatienten und Stoffwechselgesunden. *Klin. Wschr.* 50, 1015, 1972.
 22. Nivet M., Marcovici J., Laruelle R., Farah M^{me}: Note préliminaire sur l'action d'un benzofuranne sur l'uricémie. *Soc. méd. Hôp. Paris* 116, 1187, 1965.
 23. Pascale L. R., Dubin A., Hoffman W. S.: Therapeutic value of probenecid (Benemid) in gout. *J. A. M. A.* 149, 1188, 1952.
 24. Perel J. M., Dayton P. G., Snell M. M., Yü T. F., Gutman A. B.: Studies of interactions among drugs in man at the renal level: probenecid and sulfinpyrazone. *Clin. Pharm. Ther.* 10, 834, 1969.
 25. Podevin R., Paillard F., Amiel C., Richet G.: Action de la benziadon sur l'excrétion rénale de l'acide urique. *Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.* 12, 361, 1967.
 26. Politta G., Berthoud S., Fabre J.: Mécanisme de l'action uricosurique de la benzbromarone. *Praxis* 44, 1345, 1973.
 27. Richet G., Leroux-Robert C., Podevin R., Amiel C.: Essais de traitement de l'hyperuricémie chez les insuffisants rénaux chroniques. *Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.* 11, 396, 1966.
 28. Ryckewaert A., Dry J., Apolaggi F., Lellouch J.: Taux de l'uricémie dans la population générale. Quelques corrélations de l'uricémie. *Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.* 11, 72, 1966.
 29. Sirota J. H., Yü T. F., Gutman A. B.: Effect of Benemid (n [di-n-propylsufamil] — benzoic acid) ou urate clearance and other discrete renal functions in gouty subjects. *J. Clin. Invest* 31, 692, 1952.
 30. Sternon J., Kocheleff P., Couturier E., Balasse E., Van den Abeele P.: Effet hypo-uricémiant de la benzbromarone. Etude de 24 cas. *Acta Clin. Belg.* 22, 285, 1967.
 31. Stevens D. L., Skeggs L. T., Chasson A. L., Grady H. T., Stanley M. A.: Autoanalyser technicon. *Am. J. Clin. Path.* 35, 83, 1961.
 32. Wyngaarden J. B., Ashton D. M.: The regulation of activity of phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase by purine ribonucleotides: potential feedback control of purine biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 234, 1492, 1959.
 33. Yü T. F., Dayton P. G., Gutman A. B.: Mutual suppression of the uricosuric effects of sulfinpyrazone and salicylate: a study in interactions between drugs. *J. Clin. Invest.* 42, 1330, 1963.
 34. Zöllner N., Stern G., Gröbner W., Dofel W.: Ueber die Senkung des Harnsäurespiegels im Plasma durch Benzbromaronum. *Klin. Wschr.* 46, 1318, 1968.
 35. Zöllner N., Dofel W., Gröbner W.: Die Wirkung von Benzbromaronum auf die renale Harnsäureausscheidung Gesunder. *Klin. Wschr.* 48, 426, 1970.
 36. Zöllner N., Griebisch A., Fink J. K.: Ueber die Wirkung von Benzbromaron auf den Serumharnsäurespiegel und die Harnsäureausscheidung des Gichtkranken. *Dtsch. med. Wschr.* 48, 2405, 1970, Springer-Verlag.
 37. Zöllner N., Griebisch A., Gröbner W., Hector G., Schattenkirchner M.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Uricosuricum Benzbromaronum. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 76, 1970.

Adresse des auteurs: Clinique Médicale Thérapeutique, Hôpital Cantonal, 1211 Genève 4.

